

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

サラム カジ アブドゥス

氏名 SALAM KAZI ABDUS

本論文において、Salam Kazi Abdus は、C 型肝炎ウイルスの増殖に必須な酵素である NS3 タンパク質のヘリケース活性を阻害する化合物をカイメンなどの海洋天然物由来成分から検索同定した。

NS3 タンパク質は RNA ウイルスである C 型肝炎ウイルスのゲノム RNA 複製において中心かつ必須な働きをする。具体的には、ウイルスの RNA ゲノムの複製途中にできる RNA 高次構造を解きほぐす酵素活性を有する（これをヘリケース活性と呼ぶ）。そのため、NS3 タンパク質は C 型肝炎ウイルスの増殖に必須な酵素である。したがって、C 型肝炎ウイルスの増殖阻害を目的とした抗ウイルス薬開発において、NS3 タンパク質のヘリケース活性は主要な標的と成り得る。Salam Kazi Abdus の所属グループでは、この NS3 タンパク質のヘリケース活性を迅速かつ高感度に測定するアッセイ系を既に構築していた。Salam Kazi Abdus は、このアッセイ系を活用することによって、NS3 ヘリケース活性阻害物質を迅速にスクリーニングできるのではないかと考え、研究を実施した。ここで、カイメンなどの海洋天然物は陸上生物由来の天然物化合物とは異なる極めてユニークな構造を有する化合物が多いことが知られている。近年でも、国内医薬品メーカーであるエーザイがエリブリン (Eribulin) と呼ばれるカイメン由来のハリコンドリン B の大環状ケトン構造類縁体を新規抗がん剤として開発していることから海洋天然物のポテンシャルの高さが明瞭である。Salam Kazi Abdus はこの海洋天然物に着目して、NS3 タンパク質のヘリケース活性を阻害する天然物化合物のスクリーニングを実施した。その結果、三種類の化合物 (manoalide, psamaplinA, polybrominated diphenyl ether) を NS3 ヘリケース活性阻害物質として同定した。

次に、NS3 のヘリケース活性発現には ATP 加水分解活性が必須である点に着目し、見いだした天然物化合物の阻害様式を生化学的に研究した。その結果、三種類の化合物のいずれもが NS3 の ATP 加水分解活性を阻害することを見いだした。つぎに、阻害における生化学的パラメーターの変動を調べることによって、ATP 加水分解活性の阻害様式が非競合型であることを明らかにした。さらに、manoalide, psamaplinA, polybrominated diphenyl ether のいずれもが NS3 と標的 RNA との結合を阻害するこ

とも明らかにした。NS3 タンパク質において ATP 加水分解ドメインと RNA 結合面とは空間的に離れた部位に存在する。そのため、**manoalide**, **psamaplinA**, **polybrominated diphenyl ether** が同時に 2 カ所のタンパク質ドメインと相互作用する可能性少ないと考えられることから、**manoalide**, **psamaplinA**, **polybrominated diphenyl ether** による NS3 活性阻害はアロステリックな構造変化を基盤にしたものであることを推定した。

最後に、**polybrominated diphenyl ether** については類縁化合物を用いた構造活性相関実験を実施することによって、**polybrominated diphenyl ether** による阻害活性に必要な構造上の特性（例えばブロム基の必要性など）を明らかにした。この構造活性相関活性のデータから直接阻害の様式を明らかにすることはできなかったが、今後の NS3 ヘリケース活性阻害剤を合理的に開発するために必要な情報を得た点は極めて高く評価できる成果である。これら一連の研究は、C 型肝炎ウイルスに対する新規治療薬を開発するための重要な基礎的データといえる。既に国際誌に第一著者として 2 報の論文も発表しており、博士の学位を授与する上で十分な実績と能力が認められる。